

DERWENT-ACC-NO: 2002-018682

DERWENT-WEEK: 200219

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Composition used as folate source in food, feed,  
nutritional supplements or medicaments, e.g. for  
prophylaxis of cardiovascular disease includes folic acid  
and 5-methyl-tetrahydrofolic acid

INVENTOR: HAEHNLEIN, W; HASSELWANDER, O ; KRAEMER, K ;  
SCHWEIKERT, L

PATENT-ASSIGNEE: BASF AG[BADI]

PRIORITY-DATA: 2000DE-1022510 (May 10, 2000)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 10022510 A1	November 15, 2001	N/A	009	A61K 031/525
AU 200170501 A	November 20, 2001	N/A	000	A23L 001/302
WO 200184962 A2	November 15, 2001	G	000	A23L 001/302

DESIGNATED-STATES: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH  
CN CO CR CU CZ

DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR  
KZ LC LK

LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE  
SG SI SK SL TJ

TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR  
GB GH GM GR

IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 10022510A1	N/A	2000DE-1022510	May 10, 2000
AU 200170501A	N/A	2001AU-0070501	May 3, 2001
AU 200170501A	Based on	WO 200184962	N/A

WO 200184962A2 N/A

2001WO-EP04984 May 3, 2001

INT-CL (IPC): A23L001/302, A61K031/525

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 10022510A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Composition (I) contains:

(a) folic acid;

(b) 5-methyl-tetrahydrofolic acid and/or 5-methyltetrahydrofolic acid polyglutamate and

(c) a nutrient component and/or a nutrition preparation,

provided that if (c) is a nutrient component, then the amount of (b) in the overall composition (I) is greater than that in (c). Alternatively (c) may be absent if (b) is 5-methyl-tetrahydrofolic acid.

ACTIVITY - Neuroprotective; cardiant.

MECHANISM OF ACTION - None given in the source material.

USE - (I) Is used for nutrition and/or nutritional supplementation in humans (specifically women of child-bearing age, pregnant women or new-born babies) or animals; or in medicaments for the prophylaxis of neural tube defects or for the prophylaxis or treatment of cardiovascular disease (all claimed). In particular (I) is useful for prophylaxis of cardiovascular disease in chronic renal failure patients. More generally (I) is useful for combating folate deficiency.

ADVANTAGE - (I) Is a safe, high bioavailability folate source having a synergistic effect in increasing the folate status in blood plasma. (I) has high stability, allowing prolonged storage and use in a wide range of food and feed formulations.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: COMPOSITION FOLATE SOURCE FOOD FEED NUTRIENT SUPPLEMENT MEDICAMENT

PROPHYLACTIC CARDIOVASCULAR DISEASE FOLIC ACID METHYL  
ACID

DERWENT-CLASS: B02

CPI-CODES: B03-D; B03-E; B04-B03A; B06-D09; B14-F01B; B14-J01A;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
H181 H2 H201 H4 H401 H421 H8 J0 J013 J1  
J172 J3 J331 L9 L910 M210 M211 M273 M281 M311  
M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412  
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P510 P522  
Q220

Specific Compounds

20114K 20114T 20114M

Chemical Indexing M2 \*02\*

Fragmentation Code

D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
J0 J013 J1 J172 J3 J331 J5 J521 L9 L910  
M280 M311 M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381  
M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905  
M910 P510 P522 Q220

Specific Compounds

00183K 00183T 00183M

Registry Numbers

0183U

Chemical Indexing M2 \*03\*

Fragmentation Code

D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
J0 J013 J1 J172 J3 J331 J5 J521 L9 L910  
L941 M280 M311 M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373  
M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904  
M905 P510 P522 Q220

Specific Compounds

10214K 10214T 10214M

Chemical Indexing M2 \*04\*

Fragmentation Code

D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
J0 J013 J1 J172 J3 J331 J5 J521 L9 L941  
M280 M311 M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381  
M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905  
P510 P522 Q220  
Specific Compounds  
17935K 17935T 17935M

Chemical Indexing M2 \*05\*

Fragmentation Code  
D012 D013 D940 G013 G100 H1 H100 H121 H4 H401  
H421 H8 J0 J014 J1 J172 J3 J331 J341 J5  
J521 L9 L910 L941 M280 M311 M313 M321 M332 M342  
M343 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531  
M540 M782 M904 M905 P510 P522 Q220  
Specific Compounds  
A1RX7K A1RX7T A1RX7M

Chemical Indexing M2 \*06\*

Fragmentation Code  
D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
H2 H211 H4 H401 H421 H8 J0 J013 J1 J172  
J3 J331 K0 L3 L340 L9 L910 M280 M311 M313  
M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412 M431  
M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P510 P522 Q220  
Specific Compounds  
A5TVTK A5TVTT A5TVTM

Chemical Indexing M2 \*07\*

Fragmentation Code  
D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H102 H121 H141  
H2 H211 J0 J014 J1 J172 J3 J331 J371 J5  
J521 L9 L910 L941 M280 M311 M313 M321 M332 M342  
M343 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511 M520 M531  
M540 M782 M904 M905 P510 P522 Q220  
Specific Compounds  
08935K 08935T 08935M A07GOK A07GOT A07GOM

Chemical Indexing M2 \*08\*

Fragmentation Code  
D013 D019 D940 G013 G100 H1 H100 H103 H121 H141  
H181 H2 H201 H4 H401 H421 H8 J0 J013 J1  
J172 J3 J331 L9 L910 M210 M211 M273 M282 M311

M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412  
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P510 P522  
Q220  
Specific Compounds  
A5TVUK A5TVUT A5TVUM

Chemical Indexing M2 \*09\*

Fragmentation Code  
A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B815 B831 C106  
C107 C520 C710 C720 C801 C802 C803 C806 C807 D011  
D013 D016 D019 D023 D030 D711 E350 F012 F013 F014  
F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421 H481  
H8 J0 J014 J3 J373 K0 L8 L812 L821 L834  
M210 M211 M240 M283 M311 M312 M313 M321 M323 M331  
M332 M342 M372 M373 M383 M391 M393 M411 M431 M512  
M521 M530 M540 M630 M782 M904 M905 M910 P510 P522  
Q220  
Ring Index  
05475 05475  
Specific Compounds  
00279K 00279T 00279M A00JOK A00JOT A00JOM  
Registry Numbers  
0279U

Chemical Indexing M2 \*10\*

Fragmentation Code  
F012 F013 F014 F015 F432 H4 H402 H482 H8 J5  
J521 M210 M211 M240 M281 M311 M322 M342 M373 M392  
M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M904 M905 M910  
P510 P522 Q220  
Specific Compounds  
00252K 00252T 00252M 08441K 08441T 08441M  
Registry Numbers  
0252U

Chemical Indexing M2 \*11\*

Fragmentation Code  
C108 C116 C216 C810 D011 D019 D931 F012 F013 F014  
F015 F113 H1 H100 H101 H122 H181 H2 H201 H4  
H402 H422 H8 J0 J011 J1 J171 K0 L7 L730  
L8 L812 L821 L834 L943 M210 M211 M271 M281 M311  
M313 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M412  
M431 M511 M521 M530 M540 M782 M800 M904 M905 P510

P522 Q220  
Specific Compounds  
09810K 09810T 09810M A05WFK A05WFT A05WFM

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0183U; 0252U ; 0279U

SECONDARY-ACC-NO:  
CPI Secondary Accession Numbers: C2002-005562



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 22 510 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/525**

②① Aktenzeichen: 100 22 510.1  
②② Anmeldetag: 10. 5. 2000  
②③ Offenlegungstag: 15. 11. 2001

**DE 100 22 510 A 1**

⑦① Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:  
Hähnlein, Wolfgang, Dr., 67251 Freinsheim, DE;  
Krämer, Klaus, Dr., 76829 Landau, DE;  
Hasselwander, Oliver, Dr., 76829 Landau, DE;  
Schweikert, Loni, Dr., 67122 Altrip, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Zusammensetzungen enthaltend Folsäure und reduziertes Folat
- ⑤⑦ Vorgeschlagen werden Zusammensetzungen, die Folsäure in Kombination mit 5-Methyltetrahydrofolsäure enthalten sowie Zusammensetzungen, die Folsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamat sowie eine Nahrungskomponente und/oder eine Nährstoffzubereitung enthalten sowie deren Verwendung.

**DE 100 22 510 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der menschlichen und tierischen Ernährung bzw. Nahrungsergänzung und betrifft Zusammensetzungen, die Folsäure sowie 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder dessen Polyglutamate enthalten. Des weiteren betrifft sie die Verwendung dieser Zusammensetzungen.

## Stand der Technik

- [0002] Folsäure (N-Pteroyl-L-monoglutaminsäure) ist ein weit verbreiteter Wachstumsfaktor mit Vitamincharakter. Folsäure selbst kommt in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln nicht vor.
- [0003] Die in der Natur vorkommenden Formen der Folsäure sind reduzierte Folate in Form von Polyglutamaten. Die de-novo Synthese dieser Folate ist nur für Mikroorganismen und Pflanzen möglich. Vor der Resorption werden die Polyglutamate durch die Folatkonjugase der Bürstensaumzellen des Dünndarms zu Monoglutamaten abgebaut. Nur die Monoglutamate können in einem aktiven Transportprozess durch die Darmmukosa aufgenommen werden. Die biologisch inaktive Folsäure wird mittels der Enzyme Folatreduktase zu 7,8-Dihydrofolsäure sowie mittels Dihydrofolatreduktase zu 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure (THF) reduziert. THF ist die eigentlich physiologisch wirksame Form der Folsäure: THF ist Transportmetabolit für Ein-Kohlenstoff-Körper, wobei deren Übertragung über 5-Methyl-tetrahydrofolat, 5, 10-Methylen-tetrahydrofolat, 5-Formyl-tetrahydrofolat (Folinsäure), 5-Formimino-tetrahydrofolat, 10-Formyl-tetrahydrofolat bzw. 5,10-Methenyl-tetrahydrofolat verläuft. Die C1-Bausteine werden u. a. für die Biosynthese der Purinnucleotide sowie von Desoxythymidin-5'-monophosphat, also als Vorstufen von Desoxyribonucleinsäuren (DNA), benötigt.
- [0004] Folatdefizienz kann durch mangelnde Zufuhr über die Nahrung, erhöhten Bedarf (z. B. während Schwangerschaft und Stillzeit, Alkoholabusus), mangelnde Resorption aus der Nahrung (z. B. in Folge von Zöliakie oder Sprue), durch gleichzeitige Aufnahme von Antimetaboliten (z. B. Methotrexat oder Aminopterin, die im Rahmen einer Chemotherapie als kompetitive Inhibitoren der Difolat-Reduktase eingesetzt werden, oder Sulfonamide, die als Antimetaboliten von 4-Aminobenzoessäure die Folat-Biosynthese hemmen) oder durch genetisch bedingte Dysfunktion in einem der Enzyme des Folatstoffwechsels, beispielsweise der Methylentetrahydrofolatreduktase, entstehen. Die Folgen einer Folatdefizienz sind Störungen im Aminosäure- und Proteinstoffwechsel und in der Zellteilung (v. a. Nucleinsäurestoffwechsel). Dies äußert sich vor allem in schnell proliferierenden Geweben, wie beispielsweise Knochenmarkszellen und kann zu megaloblastische Anämie und Thrombocytopenie mit Todesfolge führen. Folatdefizienz wird mit Störungen im Wachstum sowie in der geistigen Entwicklung von Neugeborenen in Verbindung gebracht. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, das eine erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten (sog. "neural tube defects" NTDs) bei Neugeborenen, einschließlich Spina bifida und Anzephalien, mit einem niedrigen Folatstatus der Mütter korreliert. Mit Supplementierungen von Schwangeren von 0,4 bis 4 mg Folsäure/Tag wurde die Häufigkeit von Fehlbildungen bei Neugeborenen um 50–80% gesenkt (Hages et al., 1996, Geburtsh. Frauenheilk., 56, M59-M65).
- [0005] Die Bedeutung von Folsäure in der Tierernährung, insbesondere bei dem Austragen von Nachwuchs ist für Meerschweinchen beschrieben (Habibzadeh et al. 1986, Br. J. Nutr., Vol. 55, p. 23), ebenso für Zuchtschweine (Friendship et al., 1991, In. Can. Vet. J., Vol 32, p.564).
- [0006] US 4,753,926 beschreibt Nahrungsmittel für Säuglinge, insbesondere für Frühgeborene, die 40 bis 150 µg Folsäure/100 ml enthalten. Klinische Studien belegen die Wirksamkeit der Folsäuregabe bei Schwangeren zur Verhinderung von NTDs bei Neugeborenen. Klinisch belegt ist auch die Wirkung von Folsäure zur Senkung des Homocysteinspiegels (Risikofaktors für kardiovaskuläre Erkrankungen) im Blut (Hankey et al., 1999, Lancet, 354, 407–413). Aufnahme von mindestens 400 µg Folsäure/pro Tag sind notwendig, um den Homocysteinspiegel im Blut positiv zu beeinflussen. (Davis et al., 1994, FASEB J., 8, A248 abstract). Die in der Nahrung (v. a. in Blattgemüse und Getreide sowie in Leber) vorkommenden Folate sind gegenüber Hitze und Licht empfindlich, so daß auch bei Gesunden eine ausreichende Versorgung über die Nahrung nicht immer sichergestellt werden kann. Die Ursache für den niedrigen Folatstatus beim Menschen ist vor allem in der nicht ausreichenden Aufnahme über die Nahrung zu sehen (Stampfer et al. 1995, N. Engl. J. Med., 322; 328–329).
- [0007] Aus den genannten Gründen wird eine Erhöhung der Folatversorgung über die Nahrung mittels der Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure bzw. die orale Aufnahme von Folsäure z. B. von der Food and Drug Administration (FDA) der USA empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für gesunde Erwachsene eine tägliche Aufnahme von 400 µg Folsäure/Tag. Für Schwangere und Stillende (600 µg/Tag) gelten entsprechend höhere Empfehlungen (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, S. 117). Bei Folsäure handelt es sich hierbei um die oxidierte Form der Folate in Form des Monoglutamats (N-Pteroyl-L-glutaminsäure).
- [0008] Für die Tierernährung wird eine Folsäuresupplementierung 0,2 bis 0,5 mg/kg Trockengewicht Futter für Geflügel und Schweine empfohlen. Unter den Bedingungen der großtechnischen Tierhaltung wird allerdings eine Erhöhung der Folsäuresupplementation auf 0,5–1,0 mg/kg Futter für Geflügel und 0,5–2,0 mg Futter für Schweine empfohlen (Arbeitsgemeinschaft für Wirkstoffe in der Tierernährung e. V.: Vitamine in der Tierernährung, Bonn, 1991).
- [0009] Seitdem bekannt ist, daß eine erhöhte Aufnahme von Folsäure einen Vitamin B12 Mangel maskieren und somit zu irreversiblen Schäden des Nervensystems führen kann sowie zu einem Wiederauftreten von epileptischen Anfällen bei Epileptikern, die mit Antifolaten behandelt werden, wurden die zulässige Höchstmenge von Folsäure, z. B. durch den NRC (Nutritional Research Council der Academy of Sciences, USA) herabgesetzt. Empfohlen wird nun eine Höchstmenge von 3 µg/kg Körpergewicht für gesunde Erwachsene, was einer Tagesdosis von ca. 200 µg entspricht (Recommended Dietary Allowance, 10<sup>th</sup> edition, National Academy Press, 1998) und läßt für Schwangere bzw. Stillende Tagesdosen von 400 µg/Tag bzw. 260–280 µg/Tag zu. Mit diesen Mengen kann jedoch eine ausreichende Versorgung der gesamten Bevölkerung (die wünschenswerte Tagesaufnahme wird auf 400 µg für gesunde Erwachsene geschätzt) nicht gewährleistet werden. Insbesondere Bevölkerungsgruppen, mit einem genetische Defekt im Folatmetabolismus und/oder



Resorptionsstörungen können so nicht ausreichend versorgt werden. Eine weitere Einschränkung bei der Folsäure-Supplementierung ist die unbefriedigende chemische Stabilität der Folsäure in Abhängigkeit von der eingesetzten Formulierung. Eine ausreichende wirksame Menge kann bei Produkten, die eine längere Lagerung erfordern, wie dies insbesondere bei der Tierernährung vorkommt, oder bei speziellen Nahrungsmitteln, wie beispielsweise Getränken, daher nur über eine unerwünschte Überdosierung sicher gestellt werden.

[0010] WO 97/27764 schlägt den Einsatz der natürlich vorkommenden Isomere der reduzierten Folaten für die Anreicherung von Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel vor. US 5,624,686 schlägt reduzierte Folate zur Erhöhung des Fettgehaltes von Zuchtschweinen vor. Die reduzierten Folate werden in Substanz oder in Form von Leberpulver oder mikrobiellen Zellaufschlüssen eingesetzt. EP 646 322 A1 beschreibt ein Tierernährungszusatz für Schweine, der reduzierte Folate in Form von 7,8-Dihydrofolsäure, Leucovorin (5-Formyltetrahydrofolsäure) und/oder mikrobielle Zellaufschlüsse oder Zellextrakte enthält. WO 99/37155 schlägt therapeutische Zusammensetzungen vor, die mindestens 2 Substanzen enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tyrosin, methylierenden Agentien, Phospholipiden, Fettsäuren und St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Diese Zubereitungen werden zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Depressionen sowie zur Regulierung von Neurotransmitter-Spiegel vorgeschlagen.

[0011] Bei diesen Zusammensetzungen ist jedoch nicht auszuschließen, daß bei Menschen mit einem Defekt in der Folatkonjugase der Abbau der reduzierten Folsäureisomere vom Polyglutamat zum Monoglutamat nicht stattfinden kann und somit eine Aufnahme von Folaten nicht sichergestellt werden kann. Darüber hinaus ist nicht sichergestellt, daß die Gabe von natürlich vorkommenden reduzierten Folaten tatsächlich z. B. die Entstehung von Neuralrohrdefekten verhindern kann bzw. die Senkung des Homocysteinspiegels bewirkt.

[0012] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die eine ausreichende Folatversorgung bei Mensch und Tier gewährleisten. Diese Zusammensetzungen sollten eine Bioverfügbarkeit der Folate bei allen Teilen der Bevölkerung sowie der Tiere sicherstellen. Diese Zusammensetzungen sollten chemisch stabil und unabhängig von der Formulierung in Lebensmitteln, Tierernährung sowie Nahrungsergänzungsmitteln für Mensch und Tier einsetzbar sein. Von besonderem Interesse war es, Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bei Mensch und Tier mit den unterschiedlichsten Störungen des Folatstoffwechsels (u. a. genetische Defekte oder Resorptionsstörungen), eine ausreichende Folatversorgung garantieren. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, Zusammensetzungen zu erhalten, die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (Erhöhung Folatstatus im Blut, Verhinderung von Folatmängelerkrankungen etc.) einen synergistischen Effekt im Vergleich zu den Zusammensetzungen des Standes der Technik aufweisen.

[0013] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen geeignet sind diese komplexe Aufgabe zu lösen. Es ist damit möglich die Folatversorgung für Mensch und Tier sicherzustellen (über den Folsäurezusatz) und gleichzeitig die für die präventiven Effekte erforderlichen, durch die Folsäuregabe nicht zu erreichenden Mengen an Folaten in gesundheitlich unbedenklicher Form zur Verfügung zu stellen (durch den Zusatz von 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder deren Polyglutamate). Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine synergistische Erhöhung des Folatstatus im Blutplasma erreicht werden kann. Desweiteren wurde gefunden, daß die natürlich vorkommenden reduzierten Folate die Stabilität der Folsäure in unerwarteter Weise erhöhen. Dies ermöglicht ein Zusatz zu einer Vielzahl von Lebensmittel und Substanzen zur Nahrungsergänzung und garantiert dabei einen stabilen Gehalt auch bei längerer Lagerung. Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Zubereitungen geeignet sind, bei Menschen und Tieren mit unterschiedlichsten Störungen im Folatstoffwechsel für eine zuverlässige (und von Defekt im Folatstoffwechsel weitgehend 1 unabhängige) Versorgung mit Folaten zu sorgen. Insbesondere ist es möglich, die für die Verhinderung von Neuraldefekten und zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen notwendigen Dosen zuzuführen und gleichzeitig ein gesundheitliches Risiko (Maskierung der perniziösen Anämie, irreversible Neuropathie) auszuschließen.

#### Beschreibung der Erfindung

[0014] Gegenstand der Erfindung sind Zusammensetzungen enthaltend

- (a) Folsäure
- (b) 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamat
- (c) eine Nahrungskomponente und/oder eine Nährstoffzubereitung

wobei, falls es sich bei (c) um eine Nahrungskomponente handelt die Menge von (b) in der Zusammensetzung (= Z) größer ist als die Menge von (b) in der Nahrungskomponente (= N).

[0015] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Zusammensetzungen enthaltend

- (a) Folsäure
- (b) 5-Methyltetrahydrofolsäure.

#### Folsäure

[0016] (N-[4-(2-Amino-3, 4-dihydro-4-oxo-6-pteridinylmethylamino)-benzoyl]-L-glutaminsäure; auch N-Pteroyl-L-glutaminsäure) ist über verschiedene Wege synthetisch zugänglich. Überblick hierüber gibt Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH-Weinheim, Updated Sixth Edition, 1999 Electronic Release, Chapter 13.6. Folsäure kann als freie Säure sowie in Form der physiologisch verträglichen Salze, insbesondere als Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalz sowie als Ammoniumsalz vorliegen. Zu nennen sind beispielsweise das Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Kalziumsalz der Folsäure. Besonders bevorzugt ist die freie Folsäure.

## 5-Methyltetrahydrofolsäure sowie die Polyglutamate

**[0017]** Unter dem Begriff 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) wird die Verbindung N-(5-Methyl)-5,6,7,8-tetrahydropteroyl-L-Glutaminsäure sowohl als Racemat (Diastereoisomeren Paar (6R,S) und (6S,S)) als auch in Form der einzelnen Isomere (im folgenden als (6R) bzw. (6S) Isomer bezeichnet) verstanden. Bei 5-MTHF handelt es sich um das Monoglutamat. Abgeleitet von 5-MTHF sind die Polyglutamate, bei ihnen sind 2 bis 8 Glutaminsäurereste in  $\gamma$ -Position mit der Glutaminsäure von 5-MTHF verknüpft. Auch die Polyglutamate können als Diastereoisomere wie auch in Form der einzelnen Isomere vorliegen.

**[0018]** 5-Methyltetrahydrofolsäure kann synthetisch aus Folsäure durch Methylierung und Hydrierung hergestellt werden (wie beispielsweise in DE 28 07 393 C2 beschrieben). Da die Folsäure die (S)-konfigurierte Glutaminsäure enthält, weisen die beiden sich bildenden Diastereomere der Tetrahydrofolsäure (6S,S) bzw. (6R,S) Konfiguration auf. Die Trennung der Diastereomere kann beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation (EP 0 455 013 A1) oder unter Verwendung von N-Ethyl-2-aminomethylpyrrolidin (EP 0 612 322 B1) erfolgen. Weiterhin bekannt sind Verfahren zur enantioselektiven Synthese von (6R) oder (6S) 5-Methyltetrahydrofolsäure (US 5,350,8519) bzw. zur diastereoselektiven Hydrierung von Folsäure in Gegenwart eines chiralen, immobilisierten Rhodium(I)/Diphosphin-Katalysators (EP 0 551 624 A1). 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamate können durch Isolierung aus natürlichen Quellen, wie beispielsweise Spinat, Brokkoli oder Schweineleber gewonnen werden. 5-Methyltetrahydrofolsäure sowie die Polyglutamate können als freie Säure oder in Form der physiologisch verträglichen Salze, insbesondere als Alkali- und/oder Erdalkalimetallsalz sowie als Ammoniumsalz vorliegen. Insbesondere sind hierbei Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Kalziumsalze zu nennen. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird 5-Methyltetrahydrofolsäure eingesetzt, insbesondere das Kalziumsalz 5-Methyltetrahydrofolsäure Pentahydrat. 5-Methyltetrahydrofolsäure sowie die Polyglutamate können als Racemat (Diastereomere (6R,S) und (6S,S)) und/oder in Form der einzelnen Isomere [(6S), (6R)] eingesetzt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden 5-Methyltetrahydrofolsäure sowie die Polyglutamate überwiegend (> 50, insbesondere > 75 Gew.-%, besonders bevorzugt > 80 Gew.-%) in Form des (6S) Isomers, insbesondere ausschließlich als (6S)-Isomer eingesetzt. Besonders bevorzugt ist der Einsatz des (6S)-Isomers von 5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0019]** Die Menge an 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamat kann vom Fachmann frei gewählt werden in Abhängigkeit der Erfordernisse von Mensch und Tier. Beim Einsatz von 5-Methyltetrahydrofolsäure-polyglutamaten erfolgt eine entsprechende Umrechnung auf 5-Methyltetrahydrofolsäure (Monoglutamat).

**[0020]** Unter dem Begriff Folate werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Folsäure, 5-Methyltetrahydrofolsäure als auch weitere reduzierte Folate (Mono- als auch Polyglutamate) zusammengefaßt. In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die Zusammensetzungen mindestens ein weiteres reduziertes Folat. Als weitere reduzierte Folate seien genannt 7, 8-Dihydrofolat; 5,6,7,8-Tetrahydrofolat; 5,10-Methylen-tetrahydrofolat; 5-Formyl-tetrahydrofolat; 5-Formimino-tetrahydrofolat; 10-Formyl-tetrahydrofolat sowie 5,10-Methenyl-tetrahydrofolat. Die reduzierten Folate können hierbei sowohl als Monoglutamate als auch als Polyglutamate (2 bis 8 Glutaminsäurereste) vorliegen. Die reduzierten Folaten könnten als Racemat (Diastereomere (6R,S) und (6S,S)) und/oder in Form der einzelnen Isomere [(6S), (6R)] eingesetzt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die reduzierten Folate überwiegend (> 50, insbesondere > 75 Gew.-%, besonders bevorzugt > 80 Gew.-%), insbesondere ausschließlich als (6S)-Isomer eingesetzt.

## Nahrungskomponente

**[0021]** Nahrungskomponente sind alle Stoffe, die eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fett enthalten, die für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet sind und keine Nährstoffzubereitungen darstellen. Die Nahrungskomponente kann sich dabei aus einem oder mehreren Einzelkomponenten zusammensetzen. Die Einzelkomponenten sind Komponenten, die im wesentlichen aus einer natürlichen Quelle stammen. Typische Einzelkomponenten sind Zucker, Fruchtsaft, Nektar, Fruchtpulpe oder Püree von einer Pflanze, wie beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomaten Sauce, Tomaten Saft, Tomaten Püree. Weitere typische Einzelkomponenten sind Getreideprodukte von einer Getreideart, wie beispielsweise Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gersten- sowie Dinkelmehl, Maissirup, sowie die Stärken der genannten Getreide. Typische Einzelkomponenten sind weiterhin Milchprodukte wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchezucker.

**[0022]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Nahrungskomponente aus 2 oder mehr Einzelkomponenten zusammengesetzt. Typische Beispiele für Nahrungskomponenten, die aus 2 oder mehr Einzelkomponenten zusammengesetzt sind, sind Kleinkindnahrung, Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, diätetische Zubereitungen, wie Diättrinks, Diätmahlzeiten und Diätriegel. Dabei kann die Nahrungskomponente (oder eine ihrer Einzelkomponenten) bereits Folate enthalten oder frei von Folaten sein. Enthält die Nahrungskomponente bereits Komponente (b) [5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäure-polyglutamat(e)], ist die Menge an (b) in der Zusammensetzung (Z) größer als die Menge an (b) in der Nahrungskomponente (N). Das Verhältnis Z/N liegt in der Regel > 1,05 insbesondere > 1, 2 besonders bevorzugt > 2,0.

## Nährstoffzubereitung

**[0023]** Nährstoffzubereitungen bestehen aus einer oder mehreren essentiellen Nährstoffen. Essentielle Nährstoffe sind hierbei alle Stoffe, die für Mensch und Tier lebensnotwendig sind, die aber nicht (oder nicht in ausreichender Menge) selbst synthetisiert werden können. Hierzu zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Eingeschlossen sind auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen

oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Kalium, Lithium, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor, Mangan. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Mangan. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Limonsäure und Linolensäure. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, Typische Nährstoffzubereitungen sind Vitaminpräparate, Multivitaminpräparate, Mineralstoffpräparate, Multimineralstoffpräparate sowie Nahrungsergänzungsmittel.

**[0024]** Als Nährstoffzubereitungen im Sinne der vorliegenden Anmeldung gelten insbesondere solche, die mindestens einen Nährstoff in mindestens 15, bevorzugt 25 insbesondere 50% des Tagesbedarfs enthalten.

**[0025]** Die Nährstoffzubereitungen lassen sich unter Zusatz der übliche Hilfsstoffe (Füllstoffe, Emulgatoren, Tablettierhilfsmittel etc.) nach bekannten Methoden beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln oder Pulvern herstellen. Als Hilfsstoffe seien beispielsweise genannt lösliche bzw. unlösliche Polyvinylpyrrolidone sowie Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, wie sie beispielsweise unter den Handelsnamen Kollidon® erhältlich sind. Weiterhin seien Tablettierungsmittel auf Basis von Laktose-Monohydrat genannt sowie Granulate aus Laktose-Monohydrat und löslichen bzw. unlöslichen Polyvinylpyrrolidon, wie sie beispielsweise unter dem Handelsnamen Ludipress erhältlich sind. Diese Zubereitungen können weiterhin Farbstoffe sowie Aromen enthalten.

**[0026]** In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die Zusammensetzungen als weiteren Bestandteil Vitamine, insbesondere Vitamin B6 und/oder Vitamin B12. In der Regel enthalten die Zusammensetzungen die Vitamine in Mengen zwischen 50 und 200% des Tagesbedarfs, insbesondere in Mengen von 75 bis 150% des Tagesbedarfs, insbesondere 100%.

**[0027]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die Zusammensetzungen als weiteren Bestandteil S-Adenosylmethionin enthalten. S-Adenosylmethionin [S-(5'-Desoxyadenosyl)-L-methionin] ist der bedeutendste Methylgruppendonator im Zellstoffwechsel. Diese Zusammensetzungen enthalten üblicherweise 20 bis 800 mg, insbesondere 50 bis 200 mg S-Adenosylmethionin. Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Zusammensetzungen besonders geeignet sind zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**[0028]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten üblicherweise

- (a) 0,2 bis 15 mg, insbesondere 0,4 bis 5, bevorzugt 2 bis 4 mg Folsäure
- (b) 0,4 bis 40 mg, insbesondere 0,8 bis 10, bevorzugt 4 bis 8 mg 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamat, besonders bevorzugt (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0029]** Sie können weiterhin enthalten

- (c) 5 bis 50 mg, insbesondere 10 mg Vitamin B6
- (d) 0,2 bis 1 mg, insbesondere 0,4 mg Vitamin B12
- (e) 20 bis 800 mg, insbesondere 50 bis 400, bevorzugt 100 bis 250 mg S-Adenosylmethionin.

**[0030]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung von Mensch und Tier. Insbesondere eignen sie sich zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung von Menschen mit einem erhöhten Bedarf an Folaten. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und/oder 2 zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung bei Mensch und/oder Tier.

**[0031]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die Zubereitungen, die für die menschliche Ernährung geeignet sind 5 bis 200%, vorzugsweise 10 bis 200, insbesondere 50 bis 100% des Tagesbedarfs (wie von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, DGE empfohlen) an Folaten in Form von Folsäure. Bevorzugt ist der Einsatz von Folsäure kleiner gleich 100%, insbesondere kleiner gleich 50% des Tagesbedarfs. Die Menge an Folaten wird in % Tagesbedarf ausgedrückt und umfaßt damit Änderungen in der Erkenntnis des menschlichen Bedarfs sowie die je nach Lebenssituation (Alter, Geschlecht, Gesundheitsstatus, Gewicht) unterschiedlichen Erfordernisse. Die von der DGE empfohlenen Tagesmenge an Folsäure betragen zur Zeit 60 µg für Säuglinge 0-4 Monate, 80 µg für Säuglinge 4-12 Monate, 200 µg für Kleinkinder 1-4 Jahre, 300 µg für Kinder 4 bis 10 Jahre, 400 µg für Kinder ab 10 Jahren und gesunde Erwachsene sowie 600 µg für Schwangere und Stillende. (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, S. 117). Demgemäß enthalten die Zubereitungen für Kinder ab 10 Jahren und gesunde Erwachsene in ihrer bevorzugten Ausführungsform zwischen 20 und 800 µg, vorzugsweise zwischen 40 und 800 µg Folsäure, insbesondere zwischen 200 und 400 µg Folsäure. Entsprechend enthaltend die Zubereitungen für Kleinkinder im Alter von 1 bis 4 Jahren in ihrer bevorzugten Ausführungsform zwischen 10 und 400 µg, insbesondere zwischen 20 und 400 µg, besonders bevorzugt zwischen 100 und 200 µg Folsäure. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die Zubereitungen zur menschlichen Ernährung maximal 100% des Tagesbedarfs (beispielsweise für Kinder ab 10 Jahren und gesunde Erwachsene derzeit 400 µg Folsäure), insbesondere maximal 50% des Tagesbedarfs (beispielsweise für Kinder ab 10 Jahren und gesunde Erwachsene derzeit maximal 200 µg Folsäure).

**[0032]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die Zubereitungen, die für die tierische Ernährung geeignet sind 5 bis 3000%, vorzugsweise 10 bis 2000, insbesondere 50 bis 1000% des Tagesbedarfs an Folaten in Form von Folsäure. Die Menge an Folaten wird in % Tagesbedarf ausgedrückt und umfaßt damit Änderungen in der Erkenntnis des tierischen Bedarfs. Der Tagesbedarf für verschiedene Tiere wird üblicherweise in mg Folsäure/kg Tierfutter angegeben und variiert je nach Tierart. Üblicherweise liegen die Mengen zwischen 0,1 und 5,0, insbesondere zwischen 0,2 und 3,0, bevorzugt zwischen 0,5 und 1,5 mg Folsäure/kg Tierfutter. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die Zubereitungen zur tierischen Ernährung maximal 5 mg Folsäure

re/kg Tierfutter.

**[0033]** Diese Tagesdosis kann in Form einer Einzeldosis oder in Form mehrerer Teildosen erreicht werden. Die Zubereitungen können über Tage, Wochen, Monate oder Jahre hinweg eingesetzt werden.

**[0034]** Für die menschliche Ernährung und/oder Nahrungsergänzung besonders geeignet sind Zusammensetzungen, welche enthalten

- (a) 400, insbesondere 200 µg Folsäure
- (b) 800, insbesondere 400 µg 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamate, bevorzugt (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0035]** Der Folatstatus bei Mensch und Tier kann mit dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise über die Folatkonzentration im Serum bestimmt werden oder über die Folatkonzentration der roten Blutkörperchen. Ebenso ist es bekannt den Plasmahomocysteinspiegel als funktionellen Indikator für den Folatstatus zu messen.

**[0036]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich weiterhin bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangeren zur Vorbeugung von Neuralrohrdefekten bei Föten und/oder Neugeborenen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung der Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und/oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln für Frauen im gebärfähigen Alter und/oder Schwangeren zur Vorbeugung von Neuralrohrdefekten bei Föten und/oder Neugeborenen. Hierfür hat es sich als vorteilhaft erwiesen Zusammensetzungen einzusetzen, welche enthalten

- (a) 400, insbesondere 200 µg Folsäure
- (b) 800, insbesondere 400 µg 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamate, bevorzugt (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0037]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Zubereitungen, welche

- (a) 1 bis 4, insbesondere 2 mg Folsäure
- (b) 1 bis 8, insbesondere 4 mg 5-Methyltetrahydrofolsäure und/ oder 5-Methyltetrahydrofolsäure-polyglutamate, bevorzugt (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure

enthalten, eingesetzt zur Herstellung von Arzneimitteln für Frauen im gebärfähigen Alter und/oder Schwangeren zur Vorbeugung von Neuralrohrdefekten bei Föten und/oder Neugeborenen, falls diese Frauen bereits ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt zur Welt gebracht haben, bzw. eine Fehlgeburt aufgrund eines Neuralrohrdefektes hatten.

**[0038]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthalten diese Zubereitungen 2 mg Folsäure und 4 mg 5-Methyltetrahydrofolsäure, insbesondere 2 mg Folsäure und 4 mg (6S)5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0039]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich weiterhin zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung der Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und/oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Hierfür hat es sich als vorteilhaft erwiesen Zusammensetzungen einzusetzen, welche enthalten

- (a) 1 bis 15, insbesondere 2 bis 4 mg Folsäure
- (b) 1 bis 40, insbesondere 4 bis 10 mg 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamate, bevorzugt (6S)-5-Methyltetrahydrofolsäure.

**[0040]** Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Zusammensetzungen sich insbesondere zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit chronischem Nierenversagen eignen.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

Mehlanreicherung mit 10 ppm MTHF (als Ca-Salz) und 5 ppm Folsäure

13,75 mg MTHF Ca-Salz (entspricht 10 mg Wirkstoff) und 5,5 mg Folsäure (Wasser-Gehalt 8%) werden in einer Reibeschale mit 2 g Weizenmehl Type 405 homogen verrieben. Zu dieser Verreibung werden weitere 18 g Weizenmehl gegeben und erneut vermischt. Die Mischung wird anschließend mit einem Stephan-Mischer (Typ UMC 5 electronic) in 200 g Weizenmehl eingearbeitet. Nach Zugabe weiterer 780 g Weizenmehl wird ca. 20 Minuten bei 800 U/Min gemischt.

**[0041]** 100 g dieses Mehles enthalten 1000 µg 5-Methyltetrahydrofolsäure und 500 µg Folsäure

##### Beispiel 2

Soft-Drink mit 4 ppm MTHF (als Ca-Salz) und 2 ppm Folsäure

Zucker (Saccharose): 10,50%

Citronensäure: 0,75%

Orangenaroma (Firmenich Prod.-Nr. 503.986): 0,15%

Ascorbinsäure: 0,04%

β-Carotin (als Lucarotin 10 CWD): 5 ppm

# DE 100 22 510 A 1

MTHF-Ca (Calciumsalz-pentahydrat): 5,5 ppm (entspricht 4 ppm Wirkstoff)

Folsäure (Wasser-Gehalt 8%): 2,2 ppm

Wasser: ad 100%

Alle Angaben in Gew.-%.

[0042] Zucker, Citronensäure, Ascorbinsäure und Orangenaroma werden in 10 kg Wasser eingerührt und dabei gelöst beziehungsweise homogen gemischt.  $\beta$ -Carotin-Pulver, MTHF-Ca und Folsäure werden in 200 ml Wasser gelöst bzw. dispergiert und zur obigen Mischung gegeben. Anschließend wird mit Wasser auf 20 kg aufgefüllt. Der Ansatz wird in einer Kurzzeit-Erhitungsanlage für 30 sec. auf 90°C erhitzt und dann in 200 ml Glasflaschen abgefüllt.

[0043] 100 g dieses Soft-Drinks enthalten 400  $\mu$ g 5-Methyltetrahydrofolsäure und 200  $\mu$ g Folsäure.

## Beispiel 3

Tabletten mit 400  $\mu$ g MTHF (als Ca-Salz) und 200  $\mu$ g Folsäure

Rezeptur (Gewichtsangaben pro Tablette)

MTHF-Ca 550: 550  $\mu$ g mg ( $\approx$  400  $\mu$ g MTHF)

Folsäure: 220  $\mu$ g ( $\approx$  200  $\mu$ g Folsäure)

Kollidon® CLM (Hilfsmittel auf Polyvinylpyrrolidonbasis): 5 mg

Ludipress® LCE (Direktablettierungshilfsmittel auf Basis von Laktose-Monohydrat und Polyvinylpyrrolidon): 93,23 mg

Mg-Stearat: 1 mg

Tabl.-Gewicht: 100 mg.

[0044] Alle Einsatzstoffe werden in einem Taumel-Mischer (Tubula) für 10 Min. gemischt und anschließend zweimal durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 800  $\mu$ m gegeben. Die Mischung wird auf einer Tabletten-Pressen Korsch PH 106 bei einem Pressdruck von ca. 25 kN zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm verpresst.

## Beispiel 4

Tabletten mit 400  $\mu$ g 6S-Isomer des MTHF (als Ca-Salz) und 200  $\mu$ g Folsäure

Rezeptur (Gewichtsangaben pro Tablette)

(6S)-Isomer MTHF-Ca: 550  $\mu$ g mg ( $\approx$  400  $\mu$ g MTHF)

Folsäure: 220  $\mu$ g mg ( $\approx$  200  $\mu$ g Folsäure)

Kollidon® CLM (Hilfsmittel auf Polyvinylpyrrolidonbasis): 5 mg

Ludipress® LCE (Direktablettierungshilfsmittel auf Basis von Laktose-Monohydrat und Polyvinylpyrrolidon): 93,23 mg

Mg-Stearat: 1 mg

Tabl.-Gewicht: 100 mg.

[0045] Alle Einsatzstoffe werden in einem Taumel-Mischer (Tubula) für 10 Min. gemischt und anschließend zweimal durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 800  $\mu$ m gegeben. Die Mischung wird auf einer Tabletten-Pressen Korsch PH 106 bei einem Pressdruck von ca. 25 kN zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm verpresst.

# DE 100 22 510 A 1

## Beispiel 5a

Multivitamin/Multimineralstofftablette mit 400 µg MTHF und 200 µg Folsäure

Rezeptur (Gewichtsangaben/100 g)

Calciumhydrogenphosphat	52,1 g	Mangan-II-sulfat	231 mg
Magnesiumoxid	12,42 g	Vitamin B6	150 mg
Kaliumchlorid	5,71 g	Vitamin B2	120 mg
Vitamin C	4,49 g	Vitamin B1	105 mg
Nicotinsäureamid	1,35 g	Kupferoxid	93,71 mg
Vitamin E	749 mg	β-Carotin	89,89 mg
Zinkoxid	466 mg	Vitamin A	44,94 mg
Calcium-D-Pantothenat	449 mg	Kaliumiodid	29,36 mg
Biotin	11,24 mg	Chrom-III-chlorid	10,56 mg
Eisen-II-fumarat	912 mg	Natriummolybdat	5,17 mg
Natriumselenat	4,94 mg	Vitamin K1	2,25 mg
Natriummetalsilicat	1,65 mg	Vitamin B 12	0,07 mg
Vitamin D3	0,37 mg		
Folsäure	14,98 mg		
MTHF-Ca Salz	33,3 mg		
Stearinsäure, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Emulgator E433, Füllstoffe E460, E464, Polyvinylpyrrolidon			

[0046] Diese Mischung wird in Tablette á 1,335 g gepresst. Pro Tablette enthält sie 400 µg Folsäure und 400 µg MTHF.

## Beispiel 5b

Multivitamin /Multimineralstofftablette mit 400 µg (6S) MTHF und 200 µg Folsäure

[0047] Es wurde eine Mischung wie in Beispiel 5a hergestellt, jedoch wurde anstatt von 5-MTHF Ca-Salz 33,3 mg (6S)-MTHF zugegeben:

## Beispiel 6

Frühstückszubereitung (Müsli)

[0048] Getreideflocken, Zucker, Salz und Malzsirup werden gemischt, so daß eine Portion (30 g) 2 g Protein und 26 g Kohlenhydrate enthält. Zu dieser Mischung werden hinzugefügt  
 Vitamin A 750 I.U.; Vitamin C 15 mg; Vitamin D: 40 I.U., Vitamin B1 (Thiamin) 1,5 mg; Vitamin B2 (Riboflavin) 1,7 mg; Niacin 5 mg; Vitamin B6 0,5 mg; Folsäure 220 µg (entspricht 200 µg), MTHF Ca-Salz 440 µg (entspricht 400 µg MTHF).

## Beispiel 7

Frühstückszubereitung (Müsli)

[0049] Es wurde eine Mischung wie in Beispiel 6 hergestellt, jedoch wurde anstatt von 5-MTHF Ca-Salz 440 µg (6S)-MTHF zugegeben.

## Beispiel 8

Zubereitung für Schwangere, die bereits ein Kind mit NTD geboren haben

(6S)-Isomer MTHF-Ca: 5,5 mg (≈ 4,0 mg MTHF)  
 Folsäure: 2,2 mg (≈ 2,0 mg Folsäure)  
 Kollidon® CLM (Hilfsmittel auf Polyvinylpyrrolidonbasis): 5 mg  
 Ludipress® LCE (Direkttablettierungshilfsmittel auf Basis von Laktose-Monohydrat und Polyvinylpyrrolidon): 86,3 mg

Mg-Stearat: 1 mg  
Tabl.-Gewicht: 100 mg

## Beispiel 9

## Zubereitung zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf Erkrankungen

(6S)-Isomer MTHF-Ca: 13,75 mg ( $\approx$  10,0 mg MTHF)  
Folsäure: 5,5 mg ( $\approx$  5,0 mg Folsäure)  
Kollidon® CLM (Hilfsmittel auf Polyvinylpyrrolidonbasis): 5 mg  
Ludipress® LCE (Direktablettierungshilfsmittel auf Basis von Laktose-Monohydrat und Polyvinylpyrrolidon): 74,75 mg  
Mg-Stearat 1 mg  
Tabl.-Gewicht: 100 mg

## Patentansprüche

1. Zusammensetzungen enthaltend
  - (a) Folsäure
  - (b) 5-Methyltetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyltetrahydrofolsäurepolyglutamat
  - (c) eine Nahrungskomponente und/oder eine Nährstoffzubereitung
 wobei, falls es sich bei (c) um eine Nahrungskomponente handelt die Menge von (b) in der Zusammensetzung (= Z) größer ist als die Menge von (b) in der Nahrungskomponente (= N).
2. Zusammensetzungen enthaltend
  - (a) Folsäure
  - (b) 5-Methyltetrahydrofolsäure.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindung (b) in Form von 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäure und/oder 5-Methyl-(6S)-tetrahydrofolsäurepolyglutamat einsetzt.
4. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiterhin mindestens eine Verbindung enthalten, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tetrahydrofolsäure; Dihydrofolsäure; 5-Formyltetrahydrofolsäure; 10-Formyltetrahydrofolsäure; 5,10-Methylenetetrahydrofolsäure; 5,10-Methenyltetrahydrofolsäure und 5-Formiminotetrahydrofolsäure sowie deren Polyglutamatderivate.
5. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weitere Bestandteile ein oder mehrere Vitamine enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Vitamine Vitamin B6 und/oder Vitamin B12 eingesetzt werden.
7. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weiteren Bestandteil S-Adenosylmethionin enthält.
8. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Ernährung und/oder Nahrungsergänzung von Mensch und/oder Tier.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Folsäure – im Falle einer Zusammensetzung zur menschlichen Ernährung – zwischen 5 und 200% des täglichen Bedarfs an Folsäure liegt, vorzugsweise bei kleiner gleich 100% liegt.
10. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Menschen um gebärfähige Frauen und/oder Schwangere und/oder Neugeborene handelt.
11. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Folsäure – im Falle einer Zusammensetzung zur tierischen Ernährung – zwischen 5 und 3000% des täglichen Bedarfs an Folsäure liegt.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung von Neuralrohrdefekten.
13. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- Leerseite -